WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61M 1/36

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/32972

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

24. Oktober 1996 (24.10.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/01657

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. April 1996 (19.04.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 14 638.7

20. April 1995 (20.04.95)

DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: BOEKSTEGERS, [DE/DE]; Pralatenstrasse 15D, D-86911 Dießen (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: BG, CA, CN, CZ, HU, JP, PL, RO, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

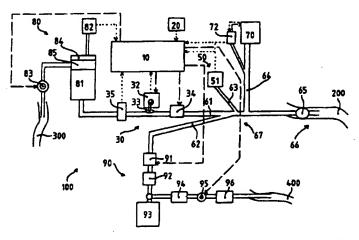
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE VASCULAR PRESSURE-CONTROLLED SELECTIVE PERFUSION OF FLUIDS THROUGH BLOOD VESSELS

(\$4) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR GEFÄSSDRUCKGESTEUERTEN SELEKTIVEN PERFUSION VON KÖRPERGEFÄSSEN MIT FLUIDEN

(57) Abstract

The invention concerns a method and device for the selective perfusion of fluids through blood vessels, controlled by the pressure in the blood vessel. The invention particularly concerns the aspiration of a fluid out of and retroinfusion of the fluid into veins, in particular coronary veins, controlled by the pressure in the vein, and the perfusion of fluids through arteries, in particular coronary arteries, controlled by the pressure in the artery. The retroinfusate is pumped into the blood vessel (200) through tubing (60) which is open at the proximal end and can be inserted into a vein or artery (200) of the patient. For retroinfusion from veins, the tubing (60) is connected to a suction device (90) for blood or retroinfusate from the patient's vein (200). A control unit (10) derives commands from ECG signals to synchronize the pumping and aspiration intervals with the patient's heart cycle. During the pumping phases, the intravenous or intra-arterial



pressure is measured, and the control unit (10) maintains the pressure inside the blood vessel as constant as possible at a given level during the intervals between pumping by means of a flow regulator (30).

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden. Inbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einerseits die venendruckgesteuerte Absaugung und Retroinfusion eines Fluids aus bzw. in Körpervenen, insbesondere Koronarvenen, und andererseits die arteriendruckgesteuerte Perfusion von Körperarterien, insbesondere Koronarvenen. Über eine in eine Körpervene oder -arterie (200) eines Patienten einbringbare, am proximalen Ende offene Schlauchleitung (60) wird das Retroinfusat in das Blutgefäß (200) gepumpt. Im Fall der Retroinfusion von Venen ist die Leinung (60) mit einer Absaugeinrichtung (90) für Blut oder Retroinfusat aus der Vene (200) des Patienten verbunden. Eine Steuereinheit (10) synchronisiert über abgeleitete EKG-Signale die Pump- und Saugintervalle mit dem Herzzyklus des Patienten. Während der Pumpphasen wird der intravenöse oder intraarterielle Druck gemessen und die Steuereinheit (10) hält mittels eines Durchflußreglers (30) einen bestimmten Gefäßinnendruck während der Pumpintervalle möglichst konstant.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	34 15
AT	Österreich	GE	Georgien		Mexiko
AU	Australien	GN	Guinea	NE	Niger
BB	Barbados	GR	Griechenland	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	IE.	Irland	NZ	Neusceland
BG	Bulgarien	IT	Italien ·	PL	Polen
BJ	Benin	JP		PT	Portugal
BR	Brasilien	KE	Japan	RO	Rumânien
BY	Belans		Kenya	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	Ц	Liechtenstein	SK	Slowakei
CM		LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	17	Trinidad und Tobago
DK	Dinemark	MD	Republik Moldau	ÜA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	•
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ.	Vereinigte Staaten von Amerika Usbekisten
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi	414	v minem

Verfahren und Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine

Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von
Körpergefäßen mit Fluiden. Inbesondere betrifft die vorliegende
Erfindung einerseits die venendruckgesteuerte Absaugung und
Retroinfusion eines Fluids aus bzw. in Körpervenen,
insbesondere Koronarvenen, und andererseits die

arteriendruckgesteuerte Perfusion von Körperarterien,
insbesondere Koronararterien.

Die nutritive Perfusion von Koronararterien bzw. die Retroinfusion von Blut in Koronarvenen spielt insbesondere im Bereich der Myokardprotektion während eines kurzfristigen 15 Koronararterienverschlusses im Rahmen eines kardiologischen Eingriffs eine zunehmend wichtiger werdende Rolle. Ein typischer derartiger Eingriff ist beispielsweise die Ballondilatation einer arteriosklerotisch verengten 20 Koronararterie. Bei dieser auch als perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) bekannten Methode wird ein Ballonkatheter unter Röntgenkontrolle in den Bereich der Stenose der Koronararterie geführt und die arteriosklerotische Plaque durch Aufblasen des am Ende des Katheters befindlichen 25 Ballons komprimiert. Während der Dilatation des Ballons findet stromabwärts in der Arterie keine Versorgung des Gewebes mit sauerstoffhaltigem Blut statt. Dies stellt meist kein Problem dar, solange die Dilatation nur kurzzeitig erfolgt. Bei Dilatationen bereits ab 30 Sekunden Dauer lassen sich 30 allerdings funktionelle Veränderungen im Ischämiegebiet des Myokard feststellen, so zum Beispiel elektrokardiographisch als S-T-Veränderungen, echokardiographisch als verminderte regionale Wandbewegung oder auch subjektiv als Angina pectoris Beschwerden des Patienten. Darüber hinaus ist das Komplikationsrisiko bei einer Angioplastie für bestimmte 35 Patientengruppen erhöht, etwa bei älteren Patienten, bei Vorliegen einer instabilen Angina pectoris, bei erniedrigter

linksventrikulärer Auswurffraktion oder bei Dilatation eines Gefäßes, das mehr als 40% des linken Ventrikels versorgt.

Entsprechende Probleme der Ischämieprotektion des Myokard stellen sich auch bei anderen Eingriffen zur Koronarvaskularisierung wie z.B. bei Atherektomie, Koronarendoprothesen und Laseranwendungen.

Es ist bekannt, eine kurzzeitigen Ischämieprotektion durch maschinelle Perfusion einer die betroffen Myokardregion 10 versorgenden Arterie, etwa der zu dilatierenden Arterie selbst, entweder mit arteriellem Blut, das an anderer Stelle dem Patienten entnommen wurde, oder mit anderen nutritiven Fluiden durchzuführen. Hierbei besteht jedoch die Gefahr, daß es zu 15 einer Überperfusion des Myokardgewebes kommt, was insbeondere dann der Fall ist, wenn der Abstrom des perfundierten Fluids aus dem betroffenen Gewebe behindert oder vollständig blockiert ist. In derartigen Fällen kann es zu hämorrhagischen Gewebeinfarkten in der betroffenen Myokardegion kommen.

20

Als eine weitere Möglichkeit zur kurzzeitigen Ischämieprotektion wird in Fällen, in denen Komplikationen zu erwarten sind, seit einiger Zeit eine Retroinfusion von arteriellem Blut in eine Vene des betreffenden Ischämiegebiets des Myokards durchgeführt. Das arterielle Blut wird dabei über 25 die entsprechende Vene in die nutritiven Kapillaren des Ischämiegebietes gepumpt und versorgt so das Myokard in dieser Region mit Sauerstoff und Substraten.

- Vorrichtungen zur Retroinfusion von Koronarvenen sind seit einigen Jahren bekannt. So ist in der europäischen Patentschrift EP-B-0 297 723 ein Retroinfusionsgerät beschrieben, mit dem arterielles Blut, beispielsweise aus der Arteria femoralis dem Patienten entnommen und über ein
- Pumpsystem und einen aufblasbaren Ballonkatheter einer Koronarvene des Ischämiegebiets zugeführt wird. Das Pumpen von arteriellem Blut in die Koronarvene wird dabei mit der R-Welle

eines Elektrokardiogramms des Patienten synchronisiert, so daß das Pumpintervall dem Herzzyklus des Patienten angepaßt ist.

Dabei ist das Pumpintervall fest vorgegeben und beginnt bei 45% des R-R-Intervalls und endet bei 95% des R-R-Intervalls. Der infundierte Blutfluß ist dabei während des Pumpintervalls im wesentlichen konstant. Solange gepumpt wird, ist der Ballon des Ballonkatheters aufgeblasen und blockiert die Vene, so daß sichergestellt ist, daß arterielles Blut während der Diastole effektiv in das Ischämiegebiet transportiert wird. Der Pumpvorgang endet mit dem Ende der Diastole und der Ballon wird entleert, so daß der Fluß in der Vene an dieser Stelle nicht mehr blockiert ist. Während der darauffolgenden Systole kann venöses Blut über die Vene abströmen.

Mit der in der EP 0 297 723 beschriebenen Vorrichtung läßt sich der Basisstoffwechsel des Ischämiegebiets während eines kurzzeitigen kardiologischen Eingriffs zufriedenstellend aufrechterhalten. Ferner konnte beobachtet werden, daß die Myokardinfarktgröße nach einem Koronararterienverschluß deutlich reduziert wurde. Allerdings wurde auch festgestellt, daß die lokale Myokardfunktion nicht ausreichend aufrechterhalten wird. Beispielsweise kommt die lokale Myokardfunktion bei fehlender arterieller Kollateralisierung des Ischämiegebiets vollständig zum Erliegen. Als Ursache hierfür ist in erster Linie der unvollständige Austausch von arteriellem und venösem Blut in dem retroinfundierten Venensystem im Laufe eines Herzzyklusses zu sehen.

Zur Verbesserung dieses Blutaustauschs mit dem Ziel, eine verbesserte Aufrechterhaltung der Myokardfunktion im Ischämiegebiet zu erreichen, haben Boekstegers et al kürzlich in Cardiovascular Research 1990, 24: 456-464 und in JACC 1994, 23: 459-469 ein System zur Retroinfusion von Koronarvenen vorgeschlagen, bei dem anstelle des passiven Abströmens von venösem Blut während der Systole ein aktives Absaugen durch den Retroinfusionskatheter stattfindet. Dazu bleibt der Ballon des Katheters auch im Absaugintervall aufgeblasen und blockiert die

Vene auch während der Systole. Mit einer derartigen Vorrichtung wurde im Tiermodell eine bessere Aufrechterhaltung der Myokardfunktion während eines Koronararterienverschlusses nachgewiesen.

5

Für einen klinischen Einsatz am Patienten weist das System jedoch noch Nachteile auf.

- So ist bei dieser Vorrichtung, wie auch bei der Vorrichtung der EP 0 297 723 zwar das Pumpvolumen pro Pumpstoß einstellbar, der Fluß des retroinfundierten Blutes während eines Pumpintervalls kann jedoch nicht beinflußt werden. Es zeigt sich jedoch, daß dadurch der intravenöse Druck im Laufe eines Pumpintervalls starken Schwankungen unterliegt. Selbst wenn man den
- intravenösen Druck registriert, kann man zwar im Laufe mehrerer Pumpintervalle einen gewünschten mittleren Druck einstellen, die starken Druckschwankungen innerhalb eines Pumpintervalls lassen sich jedoch nicht beseitigen.
- Mit diesen starken Änderungen des Koronarvenendrucks sind jedoch einige Probleme verbunden. So wurde festgestellt, daß mit einem niedrigen Retroinfusionsfluß, d.h. bei niedrigem Venendruck, eine ausreichende Versorgung des Myokards mit Sauerstoff nicht gewährleistet ist, so daß die Myokardfunktion
- im Ischämiegebiet nicht aufrechterhalten werden kann. Bei hohem Infusionsfluß, d.h. bei einem zu hohen Koronarvenendruck besteht jedoch die Gefahr, daß eine Überperfusion auftritt, welche die retrograde nutritive Kapillarfüllung nicht verbessert, sondern nur die Kontraktion des Myokard behindert
- und zu einem ineffektiven Abstrom des arteriellen Blutes in die systematische Zirkulation führt. Bei Retroinfusion mit einem zu hohen Koronarvenendruck besteht außerdem die Gefahr von irreversiblen Gefäßwandschädigungen.
- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Perfusion von Körpergefäßen, insbesondere von Koronargefäßen anzugeben, bei dem die

30

35

Perfusion bei einem für die nutritive Kapillarfüllung optimalen Gefäßdruck durchgeführt wird und wobei dieser Solldruck beim Pumpen möglichst konstant gehalten wird. Dabei sollen das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung es ermöglichen, die Einsatzmöglichkeiten der Gefäßperfusion, insbesondere der Arterienperfusion und der Venenretroinfusion, über die bisher durchgeführte kurzfristige Myokardprotektion hinaus zu erweitern.

Erfindungsgmäß wird ein Verfahren zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden, bei dem man eine am proximalen Ende offene Schlauchleitung für die Perfusion einer Geweberegion mit Fluiden in ein zu perfundierendes Körpergefäß eines Patienten einführt, das Gefäß gegenüber der Leitung im Bereich von dessen proximalem Ende abdichtet und das Fluid in das Gefäß pumpt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einen bestimmten Sollwert des Gefäßinnendrucks vorgibt, den Innendruck des Gefäßes mißt, und den perfundierten Fluidfluß während des Pumpens so regelt, daß der Sollwert des Gefäßinnendrucks möglichst genau eingehalten wird.

Im Gegensatz zu den bekannten Perfusionsverfahren ist erfindungsgemäß der Fluidfluß während des Pumpens von Fluid nicht mehr nur durch das Pumpvolumen pro Pumpstoß bestimmt und damit der Volumenflußverlauf während der Pumphase nicht beeinflußbar, sondern er wird dem gemessenen Gefäßdruck entsprechend reguliert. Als Regulationsverfahren können allgemeine, in der Meß- und Regelungstechnik bekannte Verfahren zum Einsatz kommen, wobei der aktuelle Blutdruck in dem Gefäß als Regelgröße und der aktuell infundierte Fluidfluß als Stellgröße herangezogen werden. Die Regelfunktion kann dabei die typischen elastischen Eigenschaften eines Blutgefäßes anhand vorgegebener Parameter berücksichtigen und diese Parameter gegebenenfalls durch Auswertung der Dynamik des Systems an die im spezifischen Einzelfall vorliegenden Gegebenheiten anpassen. Insbesondere wird das Regelsystem

aufgrund des aktuellen Druckverlaufs den zukünftigen Druckverlauf extrapolieren und den Fluidfluß rechtzeitig anpassen. Das Regelsystem wird so eingestellt, daß die Ansprechzeit weniger als 25 Millisekunden beträgt.

5

Vorteilhaft pumpt man das Fluid periodisch in Intervallen in das Gefäß, wobei man die Pumpintervalle mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert.

Man kann jedoch, insbesondere im Fall der Perfusion von Arterien, das Fluid auch kontinuierlich in das Gefäß pumpen.

Der einzustellende Sollwert des Gefäßdrucks ist ein individueller Wert, der vom jeweiligen Patienten, dem zu infundierenden Gefäß und dem spezifischen Ort der Perfusion in dem Gefäß abhängig ist.

Den Sollwert des Arterieninnendrucks wählt man vorteilhaft so, daß die nutritive Perfusion aufrechterhalten wird.

20

25

Wird nutritives Fluid in eine Vene retroinfondiert, so infundiert man periodisch das Fluid über die Schlauchleitung in die Vene infundiert und saugt Blut über die Schlauchleitung aus der Vene ab. Bevorzugt werden die Pump- und Saugintervalle mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert.

Überraschend wurde erfindungsgemäß gefunden, daß es möglich ist, den gewünschten Sollwert des Venendrucks in einer separaten Messung vor Beginn der eigentlichen Retroinfusion für die jeweilige Situation individuell festzulegen. Erfindungsgemäß wird der Sollwert des Veneninnendrucks so bestimmt, daß man bei abgedichteter Vene entweder ohne Retroinfusion bei vorhandenem venösem Blutfluß den Venendruck mißt, oder daß man bei fehlendem Blutfluß einen mit jedem Pumpintervall ansteigenden Fluidfluß infundiert und dabei den Veneninnendruck mißt. Man stellt fest, daß der

Venenspitzendruck nicht proportional zum ansteigenden Fluidfluß zunimmt, sondern sich vielmehr einem Grenzwert (Plateaudruck) nähert. Es ist zu vermuten, daß bei diesem Plateaudruck die maximale retrograde nutritive Kapillarfüllung erreicht ist, und daß bei höherem Fluidfluß lediglich ein ineffektiver Abstrom in die systematische Zirkulation stattfindet. Erfindungsgemäß wird daher vorgeschlagen, diesen Plateaudruck als Sollwert für den Venendruck bei der Retroinfusion vorzugeben.

Im Fall der Ischämieprotektion des Myokards oder der Gewebeprotektion allgemein ist das infundierte oder perfundierte Fluid bevorzugt ein Sauerstoffträger. Vorteilhaft verwendet man als Sauerstoffträger Blut, wobei besonders vorteilhaft arterielles Blut des Patienten selbst verwendet wird, das beispielsweise aus der Arteria femoralis entnommen und über eine Pumpe, einem Blutfilter zur Reinigung und einer Luftfalle zur Befreiung des Blutes von Luftblasen unter einem Druck von bevorzugt ca. 2 Bar über eine Durchflußkontrolle der Vene, die retroinfundiert werden soll, zugeführt wird. Es ist aber auch möglich, einen Blutersatzstoff, wie z.B. eine Fluorcarbon- oder Perfluorcetylbromid-Lösung als Sauerstoffträger zu verwenden.

Das dem Patienten venös infundierte oder arteriell perfundierte
25 Fluid kann aber auch therapeutische oder diagnostische
Wirkstoffe, wie z.B. Gerinnungshemmer, Kontrastmittel oder BBlocker enthalten.

Handelt es sich bei der zu retroinfundierenden Körpervene

beispielsweise um eine Beinvene, in der sich ein Thrombus
befindet, so wird man dem Fluid vorteilhaft Mittel zur
Auflösung dieses Thrombus zugeben. Damit lassen sich
beispielsweise hohe Konzentrationen eines Medikaments lokal
applizieren, ohne daß die übrigen Körperfunktionen davon
nachteilig beeinflußt werden.

Gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahren

wird venöses Blut bzw. Retroinfusat zwischen den Pumpphasen aktiv abgesaugt. Dieses Blut wird über eine Unterdruckpumpe in ein Reservoir geleitet. Bei einer kurzzeitigen Retroinfusion einer Körpervene ist die so abgesaugte Blutmenge relativ gering. Bei einer längerfristigen Retroinfusion, beispielsweise bei einer Ischämieprotektion des Myokard während eines längerfristigen Koronararterienverschlusses, kann es vorteilhaft sein, das in einem Saugintervall abgesaugte Blut zu entschäumen und von Luftblasen zu befreien und es dann dem Patienten über eine Körpervene wieder zuzuführen. Damit wird ein, die Anwendungsdauer des erfindungsgemäßen Verfahrens begrenzender Blutverlust des Patienten wirkungsvoll vermieden.

Erfindungsgemäß wird auch eine Vorrichtung zur 15 gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit einem Fluid, die insbesondere zur Durchführung des oben beschriebenen Verfahrens geeignet ist, bereitgestellt. Die Vorrichtung weist eine in ein Körpergefäß eines Patienten 20

einbringbaren, am proximalen Ende offenen Schlauchleitung auf, die mit einem unter Druck stehenden Fluid beschickbar ist, das in das Körpergefäß gepumpt werden soll, wobei am proximalen Ende ein vergrößerbares Dichtungsmittel vorgesehen ist, das das Gefäß gegenüber der Leitung abdichtet, und ist dadurch

gekennzeichnet, daß außerdem Mittel zur Messung des Gefäßinnendrucks und ein Durchflußregler für die Leitung vorgesehen sind, wobei die Steuereinheit via Durchflußregler einen bestimmten Gefäßinnendruck während des Pumpens möglichst konstant hält.

30

35

sind.

Wird mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung eine Vene retroinfundiert, dann ist die Leitung vorteilhaft mit einer Absaugeinrichtung für Blut aus der Vene des Patienten verbunden und eine Steuereinheit ist vorgesehen, die Signale vom Herzschlag des Patienten empfängt und Pump- und Saugintervalle definiert, die mit dem Herzzyklus des Patienten synchronisiert

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zufuhr- und Absaugleitung ein mehrläufiger Katheter. Bei einer zur Retroinfusion geeigneten Ausführungsform ist er ein mindestens vierläufiger Venenkatheter, wobei eine Zufuhrleitung für das Fluid, eine Absaugleitung für das abgesaugte Blut, eine Meßleitung zur Bestimmung des Veneninnendrucks und eine Steuerleitung für das vergrößerbare Dichtungsmittel vorgesehen sind. Zur Arterienperfusion wird vorteilhaft ein mindestens dreiläufiger Arterienkatheter verwendet, wobei eine Zufuhrleitung für das Fluid, eine Meßleitung zur Bestimmung des Arterieninnendrucks und eine Steuerleitung für das vergrößerbare Dichtungsmittel vorgesehen sind.

15 Das Dichtungsmittel ist vorteilhaft ein druckgesteuert aufblasbarer Ballon, so daß als Katheter ein Ballonkatheter verwendet werden kann. Der Ballon befindet sich dann bevorzugt an dem in das Blutgefäß eingeführten Ende des Katheters. Die Meßleitung zur Bestimmung des Gefäßinnendrucks kommuniziert an 20 einem Ende mit dem Inneren des Gefäßes und weist an ihrem anderen Ende einen Drucksensor auf. Es ist aber auch möglich, einen Drucksensor am proximalen Ende der Leitung anzuordnen, der mit einem feinen Kabel, das beispielsweise durch die Steuerleitung für den aufblasbaren Ballon geführt sein kann, 25 mit der Steuereinheit verbunden ist. In diesem Fall wäre beispielsweise ein dreiläufiger Katheter ausreichend. Zudem können Zufuhrleitung und Absaugleitung am proximalen Ende des Katheters als eine Leitung ausgeführt sein, die dann über ein schaltbares 3-Wege-Ventil mit dem Versorgungsreservoir oder dem 30 Absaugreservoir verbunden wird.

Je nach Aufgabenstellung kann man auch einen Katheter vorsehen, der zusätzliche Leitungen, beispielsweise ein Glasfaserkabel für Laseranwendungen oder Videoaufzeichnungen enthält.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Durchflußkontrolle so ausgebildet, daß die Zufuhrleitung im

Bereich dieser Durchflußkontrolle einen elastisch nachgiebigen Schlauch aufweist, wobei die Durchflußkontrolle ein von einem Elektromotor betriebenes Klemmorgan umfaßt, das den elastischen Schlauch mehr oder weniger stark zusammenpreßt und so den retroinfundierten Fluß des Fluids in das Blutgefäß steuert. Bevorzugt ist der Elektromotor ein von der Steuereinheit gesteuerter Schrittmotor, wobei ein auf der Achse des Schrittmotors angebrachter Exzenter das Klemmorgan betätigt, wobei das Klemmorgan bevorzugt als ein im wesentlichen zur Fluidzufuhrleitung senkrecht orientierter Querbalken ausgebildet ist. Dabei liegt die Zufuhrleitung auf einer starren Unterlage auf.

Bevorzugt ist das distale Ende der Zufuhrleitung mit einem unter Druck stehenden Reservoir für das Fluid verbunden, das vorteilhaft einen Druckaufnehmer zur Überwachung des Drucks in dem Reservoir besitzt. Aus diesem Reservoir wird die Zufuhrleitung mit dem zu infundierenden Fluid versorgt.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird dieses Reservoir über eine Rollerpumpe mit dem aus einer Arterie des Patienten entnommenen Blut gespeist.

Die Absaugvorrichtung für das venöse Blut weist bevorzugt eine Unterdruckpumpe und ein Reservoir für das abgesaugte Blut auf. Will man das abgesaugte Blut dem Patienten wieder zuführen, so wird man dieses Blut bevorzugt in ein Reservoir leiten, aus dem es dann über eine Rollerpumpe, eine Luftfalle und eine Entschäumanordnung einer Vene des Patienten zugeführt werden kann.

Die Synchronisation mit dem Herzzyklus des Patienten wird bevorzugt über die Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) durchgeführt, wobei besonders vorteilhaft die R-Zacke als Triggersignal verwendet wird. Der Pumpzyklus beginnt vorteilhaft zwischen 15 und 50% des R-R-Intervalls und endet mit dem Beginn der folgenden R-Zacke. Es ist aber auch denkbar,

die Pumpphase in weiten Grenzen zu variieren, so daß es gegebenenfalls auch über die folgende R-Zacke des EKGs hinaus andauern kann. Üblicherweise wird eine festes Verhältnis von Pumpphasen zu Herzzyklen gewählt, beispielsweise 1:1, 1:2, 1:3 usw. Bevorzugt wird zwischen den einzelnen Pumpphasen immer abgesaugt. Es kann aber auch vorteilhaft sein, Phasen vorzusehen, in denen weder gepumpt noch gesaugt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die Vorrichtung zur

Steuerung des Koronarvenendrucks während eines einzelnen
Pumpintervalls weist gegenüber den bekannten
Retroinfusionsvorrichtungen zahlreiche Vorteile auf:

Bei der arteriellen Perfusion, beispielsweise bei der
antegraden Katheterperfusion einer Koronararterie, kann sowohl
bei geblocktem als auch ungeblocktem Ballon an der
Katheterspitze der gewünschte Perfusionsdruck aufrecht erhalten
werden. Der Druck laßt sich in gewissen Toleranzgrenzen in
einem engen Bereich um den optimalen Perfusionsdruck regeln und
weitgehend konstant halten. Inbesondere ist es aber möglich,
eine Überperfusion und die damit verbundenen hämorrhagischen
Gewebeinfarkte auch dann zu vermeiden, wenn der Abstrom des
Perfusats im Gewebe gestört ist. Weitere Perfusion von Fluid
findet nach einer unzulässigen Erhöhung des arteriellen Drucks
nämlich nur dann wieder statt, wenn der Druck wieder unter den
vorgegebenen Sollwert gesunken ist.

Bei der Retroinfusion wird durch die Verhinderung einer wesentlichen Erhöhung des Koronarvenendrucks über einen zuvor eingestellten Grenzwert im Laufe eines Pumpintervalls verhindert, daß es zu potentiell gefährlichen Spitzendruckerhöhungen kommt, die Gefäßwandschädigungen und im Extremfall Gefäßrupturen verursachen könnten.

Der mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung konstant einstellbare diastolische, venös-arterielle Druckgradient erlaubt eine äußerst wirksame Retroinfusion, da einerseits der optimale

Druckgradient für eine nutritive Durchblutung vorhanden ist und andererseits eine Überperfusion vermieden wird.

Da der individuell unterschiedliche Koronarvenendruck, ab dem

ses zu einem vermehrten Abfluß von retroinfundiertem arteriellem
Blut in die systematische Zirkulation kommt, mittels des
Plateaudrucks bei Koronarvenenokklusion noch vor der
Unterbrechung der antegraden Perfusion bestimmbar ist,
ermöglicht die Erfindung die Einstellung des optimalen
Koronarvenendruckbereichs für jeden Patienten.

Vor allem aber werden sowohl der Basisstoffwechsel als auch die regionale Myokardfunktion im Ischämiebereich gegenüber dem bekannten Verfahren deutlich verbessert. Dabei ist die

- 15 Effektivität der Myokardprotektion insbesondere bei Patienten mit gering ausgeprägter arterieller Kollateralisierung deutlich erhöht. Eine Schädigung der retroinfundierten Venen kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren praktisch ausgeschlossen werden. Erste klinische Tests lassen vermuten, daß bei
- 20 Angioplastien das Komplikationsrisiko verringert werden kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße
Vorrichtung zur zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion
von Körpergefäßenv ist aber nicht nur auf Anwendungen bei der
kurzzeitigen Ischämieprotektion begrenzt. Darüber hinaus sind
länger andauernde Anwendungen der Methode, beispielsweise bei
Komplikationen mit anhaltendem Verschluß der Koronararterie als
Überbrückung bis zur operativen, notfallmäßigen Bypass-

- Versorgung möglich. Diese längerfristige Ischämieprotektion
 wird erst durch die hohe Effektivität der Gewebeversorgung mit
 dem erfindungsgemäßen Verfahren ermöglicht. Insbesondere, wenn
 das abgesaugte venöse Blut, gereinigt und entschäumt, in eine
 Körpervene des Patienten reinfundiert wird, ist auch eine
 längerfristige Anwendung des erfindungsgemäßen
- Retroinfusionsverfahrens bei Aufrechterhaltung des Funktionsstoffwechsels möglich.

Ein weiterer Anwendungsbereich liegt in der Identifizierung von chronischer, aber reversibler regionaler linksventrikulärer Dysfunktion, die auch als sogenanntes "hybernating myocardium" bezeichnet wird. Dabei kann das erfindungsgemäße Verfahren in Ergänzung zu nuklearmedizinischen Methoden und NMR-Methoden eine Bestimmung des myokardialen Stoffwechsels ermöglichen, die eine Differenzierung des nekrotischen oder vernarbten Myokardgewebes von noch potentiell stoffwechselaktiven Myokardzellen ermöglicht. Dabei kann, beispielsweise zur Abklärung des möglichen Erfolgs einer Bypass-Operation, über retrograde Perfusion festgestellt werden, ob und in welchem Umfang die Myokardfunktion durch Verbesserung der nutritiven Perfusion wieder hergestellt werden kann.

- 15 Als ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet der Erfindung zeichnet sich bereits heute die Perfusion oder Reinfusion von in vitro gentherapeutisch behandelter Zellen in den Körper von Patienten ab.
- Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung wird im folgenden anhand der beigefügten Zeichnung näher erläutert. Das Ausführungsbeispiel behandelt den Fall der Retroinfusion von Körpervenen, ist aber im wesentlichen auch auf die Perfusion von Arterien übertragbar. Der wesenliche Unterschied besteht bei der Perfusion von Arterien darin, daß Blut nicht abgesaugt wird und demnach auch eine dreiläufiger Katheter eingesetzt werden kann.

In der Zeichnung zeigt:

30

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur venendruckgesteuerten selektiven Absaugung und Retroinfusion von Körpervenen;

35

Fig. 2 eine bevorzugte Ausführungsform des venenseitigen Endes der Retroinfusionsleitung der erfindungsgemäßen

Vorrichtung, wobei die Leitung im vorliegenden Fall als vierläufiger Ballonkatheter ausgebildet ist;

- Fig. 3 einen Querschnitt entlang der Linie III-III des Katheters der Fig. 2;
 - Fig. 4 eine Detaildarstellung einer bevorzugten
 Ausführungsform des Durchflußreglers der Vorrichtung
 der Fig. 1;
- Fig. 5 die schematische Darstellung einer Anwendung der vorliegenden Erfindung bei der Myokardprotektion bei Angioplastie;
- 15 Fig. 6 Schaubilder des zeitlichen Verlaufs bestimmter Systemparameter bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

In Figur 1 ist eine bevorzugte Ausführungsform der 20 erfindungsgemäßen Vorrichtung 100 zur venendruckgesteuerten, selektiven Absaugung und Retroinfusion von Körpervenen dargestellt. Die Vorrichtung weist eine, im vorliegenden Fall vierläufige Schlauchleitung 60 auf, die als Retroinfusionskatheter in die zu infundierende Körpervene 200 (beispielsweise die AIV-Vene) eingeführt wird. Am proximalen 25 (venenseitigen) Schlauchende ist ein Dichtungsmittel 65 vorgesehen, bei dem es sich vorteilhaft um einen aufblasbaren Ballon handelt, der die Vene 200 gegenüber der Leitung 60 abdichtet, aber gleichzeitig den Durchtritt von Fluid aus der Schlauchleitung in die Vene oder umgekehrt ermöglicht. Zu 30 diesem Zweck ist insbesondere eine Zufuhrleitung 61 vorgesehen, durch die Fluid in die Vene 200 gepumpt werden kann. Dazu ist die Zufuhrleitung an ihrem distalen (dem venenseitigen Ende gegenüberliegenden) Ende mit einer Fluidversorgung 80 verbunden. Die Fluidversorgung 80 umfaßt ein unter Druck stehendes Fluidreservoir 81, wobei der Druck im Reservoir mittels eines Druckaufnehmers 82 überwacht wird. Wenn es sich

bei dem zu retroinfundierenden Fluid um körpereigenes Blut des Patienten handelt, kann das Reservoir 81 über eine Pumpe 83 mit einer Körperarterie 300 (z. B. mit der Arteria femoralis) des Patienten verbunden sein. In diesem Fall wird Blut aus der Arterie 300 abgesaugt und gegebenenfalls über eine Luftfalle und/oder Entschäumer 84 und ein Blutfilter 85 in das Reservoir 81 geleitet. An der Zufuhrleitung 61 sind Mittel 30 zur Regelung des Fluidflusses vorgesehen. Zu diesem Durchflußregler 30 gehört insbesondere ein Verschlußventil 34, mit dessen Hilfe die Verbindung zwischen Reservoir 81 und Vene 200 vollständig 10 unterbrochen werden kann. In einer besonders einfachen Ausführungsform des Durchflußreglers ist die Zufuhrleitung 61 im Bereich des Reglers als elastisch nachgiebiger Schlauch ausgebildet, wobei der Durchflußregler 30 ein auf diesen Schlauch wirkendes Klemmorgan 31 umfaßt, das über einen 15 Elektromotor, bevorzugt einen Schrittmotor 32, betätigt wird. Durch mehr oder weniger starkes Abquetschen der Schlauchleitung wird der retroinfundierte Fluidfluß reguliert. Als Maß für den zu infundierenden Fluidfluß dient der intravenöse Druck in der Körpervene 200. Hierzu weist der Retroinfusionskatheter 60 eine 20 Meßleitung 63 auf, die eine kommunizierende Verbindung zwischen einem am distalen Ende der Meßleitung 63 angeordneten Drucksensor 51 und dem Veneninneren herstellt. Der Drucksensor kann aber auch als proximaler Drucksensor 52 am venenseitigen Ende 66 der Schlauchleitung 60 vorgesehen sein. In diesem Fall 25 kann auch ein dreiläufiger Katheter verwendet werden, wobei die elektrische Verbindung des Drucksensors 52 mit den Mitteln zur Messung des Venendrucks 50 durch eines der übrigen Lumen des Katheters geführt werden kann.

30

35

Die so gemessenen intravenösen Druckwerte werden von einer Steuereinheit 10 geregelt, die über den Schrittmotor 32 des Durchflußreglers 30 das Klemmorgan entsprechend einstellt. An der Zufuhrleitung 61 kann außerdem ein Ultraschallmeßkopf 35 vorgesehen sein, der einerseits zur Detektion von Luftblasen in dem zu retroinfundierenden Fluid und andererseits zur Bestimmung des Fluidflusses selbst dient. Hierzu weist der

Ultraschallmeßkopf 35 einen Ultraschallsender und einen Ultraschallempfänger auf, wobei das reflektierte Ultraschallsignal zur Detektion von Luftblasen und das Dopplerverschobene Ultraschallsignal zur Bestimmung des Fluidflusses herangezogen wird.

Ein weiteres Lumen des Katheters ist eine Absaugleitung 62, die zum Absaugen von Blut oder Retroinfusat aus der Vene 200 des Patienten dient. Die Absaugeinrichtung 90 umfaßt ein

10 Verschlußventil 91, eine Unterdruckpumpe 92 und einen Behälter 93 zum Auffangen des abgesaugten Fluids. Gegebenenfalls kann vorgesehen sein, das abgesaugte Fluid nicht aufzufangen und zu verwerfen, sondern es gereinigt dem Patienten wieder zuzuführen. Dies ist besonders bei längerfristigen Anwendungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung sinnvoll. Hierzu ist ein Zwischenreservoir 94 vorgesehen, wobei das dort aufgefangene Blut über eine Rollerpumpe 95, und eine Luftfalle 96 und gegebenenfalls ein Blutfilter dem Patienten in eine andere Vene 400 wieder zugeführt wird.

20

Für eine effektive Retroinfusion ist es wichtig, daß die zu infundierende Vene 200 stromaufwärts, in Infusionsrichtung gesehen, dicht verschlossen ist, so daß das Retroinfusat ausschließlich in den zu versorgenden Gewebebereich fließt. Hierzu ist am proximalen Ende 66 des Katheters 60 als Dichtungsmittel 65 ein pneumatisch aufblasbarer Ballon, vorgesehen. Ein viertes Lumen des Katheters bildet daher die Steuerleitung 64, die sich nicht in die Vene 200 öffnet, sondern den Ballon 65 mit einer druckgesteuerten Ballonpumpe 70 30 verbindet. Zur Drucksteuerung ist ein Drucksensor 71 für den Ballondruck an der Leitung 64 vorgesehen. Wenn der Katheter in die zu retroinfundierende Vene eingeführt ist, kann der Ballon 65 durch Einpumpen von Luft, gegebenenfalls aber auch durch Einpumpen einer Flüssigkeit, aufgeblasen werden. Er verschließt 35 dann die Vene am proximalen Ende der Schlauchleitung 60 dicht, wobei aber die kommunizierende Verbindung zwischen Zufuhrleitung 61, Absaugleitung 62 und Druckmeßleitung 63 mit

dem Inneren der Vene 200 gewährleistet bleibt.

In Figur 2 ist das in die Vene eingeführte, proximale Ende des Retroinfusionskatheters 60 der in Figur 1 dargestellten

5 Retroinfusionsvorrichtung 100 vergrößert dargestellt. Die einzelnen Leitungen 61, 62, 63, 64 des vierläufigen Katheters 60 sind in dem in den Patienten einführbaren Abschnitt des Katheters zusammen verschweißt und trennen sich erst außerhalb des Patienten in Einzelleitungen. Dabei muß beispielsweise die 2ufuhrleitung 61 keine durchgehende Leitung sein, sondern kann, außerhalb des Patienten, über ein nicht dargestelltes Kupplungsstück mit einer weiteren Leitung zum Versorgungsreservoir 61 verbunden sein.

- 15 Figur 3 zeigt einen Querschnitt entlang der Linie III-III des proximalen Endes des Katheters der Figur 2. Der Ballon ist dabei in der aufgeblasenen Stellung dargestellt und verschließt den Bereich zwischen Leitung 60 und Vene 200 dicht.
- Pigur 4 zeigt eine vergrößerte Detaildarstellung einer bevorzugten Ausführungsform des Durchflußreglers der Vorrichtung der Figur 1. Die Zufuhrleitung 61 besteht in diesem Bereich aus einem elastischen Schlauch und wird von einem als Querbalken ausgebildeten Klemmorgan 31 zusammengepreßt. Der
- Querbalken wird von einem Schrittmotor 32 betätigt, auf dessen Welle eine exzentrische Steuerscheibe vorgesehen ist, die auf den Querbalken 31 einwirkt. Die Taktfrequenz des Schrittmotors ist dabei so gewählt, daß in weniger als 25 ms ein neuer Fluidfluß in der Zufuhrleitung 61 eingestellt werden kann. Die entsprechende Steuerung erfolgt über die Steuereinheit 10. die
 - entsprechende Steuerung erfolgt über die Steuereinheit 10, die aus dem jeweils gemessenen Druck und insbesondere dem momentanen Druckverlauf die erforderliche Stellung des Klemmorgans berechnet und entsprechende Instruktionen an den Schrittmotor schickt. Die Leitung 61 ruht dabei auf einem
- 35 Gegenlager 36, das eine Bewegung der Leitung beim Zusammenguetschen verhindert.

In Figur 5 ist schematisch eine typische Anwendung der vorliegenden Erfindung dargestellt. Es handelt sich dabei um den Einsatz bei der Myokardprotektion während einer Angioplastie. Dabei wird eine durch arteriosklerotische Plaque verengte Koronararterie 500 mittels eines Ballonkatheters 510 erweitert. Solange der Ballon 515 des Ballonkatheters aufgeblasen ist, wird der von dieser Arterie normalerweise versorgte Bereich des Myokard 530 nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Zu diesem Zweck wird in 10 eine diesen Myokardbereich drainierende Vene 200 ein Retroinfusionskatheter 60 der erfindungsgemäßen Vorrichtung unter Röntgenkontrolle eingeschoben. Aus einer anderen Arterie des Patienten entnommenes sauerstoff- und nährstoffhaltiges Blut wird durch die Leitung 60 in das Ischämiegebiet retroinfundiert, so daß eine funktionelle Beeinträchtigung dieses Gebietes verhindert wird.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bei der Myokardprotektion wird die zu retroinfundierende Vene des Patienten in Abhängigkeit von dem in Betracht kommenden Myokardbereich ausgewählt und der Retroinfusionskatheter 60 der erfindungsgemäßen Vorrichtung 100 vorzugsweise unter Röntgenkontrolle in die Nähe des zu schützenden Myokardbereichs vorgeschoben. Je nachdem ob venöser Blutfluß vorhanden ist oder nicht, wird der intravenöse Druck bestimmt oder eine mit jedem 25 Pumpintervall höher werdende Fluidmenge infundiert und der sich dabei einstellende Plateaudruck gemessen. Daraus läßt sich der gewünschte Sollwert des intravenösen Drucks während der Retroinfusionsintervalle bestimmen. Vorzugsweise entspricht der der Sollwert dem gewünschten Plateaudruck, er kann aber auch 30 etwas höher oder niedriger gewählt werden.

Die Retroinfusion mit Blut oder einem anderen Fluid wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert. Dazu wird beispielsweise ein Elektrokardiogramm mit einem EKG-Gerät 20 (siehe Figur 1) abgeleitet. In Figur 6 ist der zeitliche Verlauf einiger wichtiger Systemparameter während der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens dargestellt. Die Steuereinheit 10 wertet die R-Zacke 612 der EKG-Ableitung 610 aus. Mit dieser R-Zacke des Herzzyklusses werden die Retroinfusions- bzw.

- Absaugphasen synchronisiert. Die Linie 614 zeigt die Triggerphase für das Retroinfundieren von Fluid. Diese Phase beginnt bevorzugt nach 15 bis 50 % eines R-R-Intervalls. Die Linie 620 zeigt die momentane Stellung des Durchflußreglers, wobei Änderungen nach oben eine Erhöhung und Änderungen nach unten eine Erniedrigung des Durchflusses bedeuten. Die Kurve 630 zeigt den aktuellen Druck in der zu retroinfundierenden Vene, wobei die horizontale Linie 632 den vorgewählten Solldruck darstellt. Die Einheit des Drucks ist hier mmHg.
- Die Linie 640 zeigt das retroinfundierte Fluidvolumen in ml/min. Wie in der Zeichnung dargestellt, ist es mit dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich, den gewünschten intravenösen Solldruck gut einzuhalten.
- Zwischen den Triggerphasen wird Blut bzw. Retroinfusat aus der Vene 200 abgesaugt.

Typischerweise werden pro Pumpintervall ca. 0,5 bis 1,5 ml
Fluid infundiert. Damit liegt die durchschnittliche Pumpmenge

zwischen 30 und 150 ml/min. Diese Werte werden aber von dem
verwendeten Kathetervolumen, der Katheterlänge und dem Vordruck
im zufuhrseitigen Hochdrucksystem mitbeeinflußt.

Typische Retroinfusionsdrucke (Sollwerte) liegen je nach
30 Patient und retroinfundierter Vene zwischen 30 und 110 mmHg.

<u>Patentansprüche</u>

 Verfahren zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit Fluiden, bei dem man

eine am proximalen Ende offene Schlauchleitung (60) für die Perfusion einer Geweberegion mit Fluiden in ein zu perfundierendes Körpergefäß (200) eines Patienten einführt,

das Gefäß (200) gegenüber der Leitung (60) im Bereich von dessen proximalem Ende abdichtet und das Fluid in das Gefäß pumpt,

dadurch gekennzeichnet, daß man

15

20

25

einen bestimmten Sollwert des Gefäßinnendrucks vorgibt, den Innendruck des Gefäßes mißt, und den perfundierten Fluidfluß während des Pumpens so regelt, daß der Sollwert des Gefäßinnendrucks möglichst genau eingehalten wird.

- 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Fluid periodisch in Intervallen in das Gefäß (200) pumpt, wobei man die Pumpintervalle mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert.
- 3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Fluid kontinuierlich in das Gefäß (200) pumpt.
- 30 4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gefäß (200) eine Arterie ist, die die zu schützende Geweberegion mit Blut versorgt.
- Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß
 man den Sollwert des Arterieninnendrucks so wählt, daß die nutritive Perfusion aufrechterhalten wird.

- 6. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gefäß (200) eine Vene ist, wobei man periodisch das Fluid über die Schlauchleitung (60) in die Vene infundiert und man Blut über die Schlauchleitung (60) aus der Vene absaugt.
- 7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Pump- und Saugintervalle mit dem Herzschlag des Patienten synchronisiert.

15

- 8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man den Sollwert des Veneninnendrucks bestimmt, indem man bei abgedichteter Vene und fehlendem venösem Blutfluß einen mit jedem Pumpintervall ansteigenden Fluidfluß infundiert und den Veneninnendruck mißt, wobei als Sollwert der sich dabei in der Vene ausbildende Plateaudruck gewählt wird.
- Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man den Sollwert des Veneninnendrucks bestimmt, indem man bei abgedichteter Vene und vorhandenem venösen Blutfluß den Veneninnendruck mißt, wobei als Sollwert der sich dabei in der Vene ausbildende Plateaudruck der Venendruckspitzen gewählt wird.
- 25 10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das zu infundierende Fluid ein Sauerstoffträger ist.
- Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß
 der Sauerstoffträger Blut oder ein Blutersatz ist.
- 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Patienten arterielles Blut entnimmt, dieses Blut gegebenenfalls reinigt, von Luftblasen befreit und in das Gefäß
 35 (200) perfundiert oder retroinfundiert.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Fluid therapeutische oder diagnostische Wirkstoffe enthält.

5

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man das in den Saugintervallen abgesaugte Blut gegebenenfalls entschäumt, von Luftblasen befreit und dem Patienten über eine andere Körpervene (400) wieder zuführt.

10

- 15. Vorrichtung zur gefäßdruckgesteuerten selektiven Perfusion von Körpergefäßen mit einem Fluid, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 14, mit:
- einer in ein Körpergefäß (200) eines Patienten einbringbaren, am proximalen Ende offenen Schlauchleitung (60), die mit einem unter Druck stehenden Fluid beschickbar ist, das in das Körpergefäß (200) gepumpt werden soll,

wobei am proximalen Ende ein vergrößerbares 20 Dichtungsmittel (65) vorgesehen ist, das das Gefäß (200) gegenüber der Leitung (60) abdichtet,

dadurch gekennzeichnet, daß

außerdem Mittel (50) zur Messung des Gefäßinnendrucks und ein Durchflußregler (30) für die Leitung (60) vorgesehen sind, wobei die Steuereinheit (10) via Durchflußregler (30) einen bestimmten Gefäßinnendruck während des Pumpens möglichst konstant hält.

30

16. Vorrichtung gemäß Anspruch 15, wobei das Gefäß (200) eine Vene ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Leitung (60) mit einer Absaugeinrichtung (90) für Blut aus der Vene (200) des Patienten verbunden ist und eine Steuereinheit (10) vorgesehen ist, die Signale vom Herzschlag des Patienten empfängt und welche Pump- und Saugintervalle definiert, die mit dem Herzzyklus des Patienten synchronisiert sind.

17. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Leitung (60) ein mehrläufiger Katheter ist.

5

- 18. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Katheter ein mindestens vierläufiger Venenkatheter zur Retroinfusion ist, wobei eine Zufuhrleitung (61) für das Fluid, eine Absaugleitung (62) für das abgesaugte Blut, eine
- Meßleitung (63) zur Bestimmung des Veneninnendrucks und eine Steuerleitung (64) für das vergrößerbare Dichtungsmittel (65) vorgesehen sind.
- 19. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Katheter ein mindestens dreiläufiger Arterienkatheter zur Perfusion ist, wobei eine Zufuhrleitung (61) für das Fluid, eine Meßleitung (63) zur Bestimmung des Arterieninnendrucks und eine Steuerleitung (64) für das vergrößerbare Dichtungsmittel (65) vorgesehen sind.

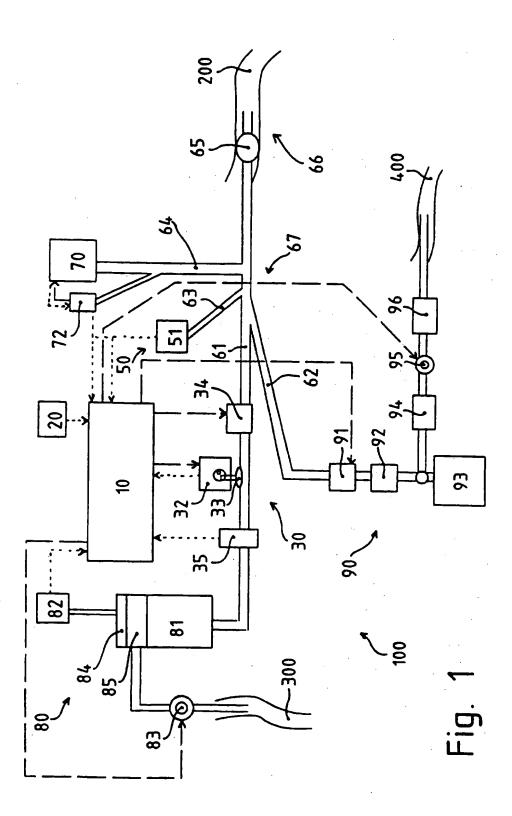
20

- 20. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Dichtungsmittel (65) ein druckgesteuert aufblasbarer Ballon ist.
- 25 21. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßleitung (63) an einem Ende mit dem Gefäßinneren kommuniziert und an ihrem anderen Ende einen Drucksensor (51) aufweist.

30

- 22. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (50) zur Messung des Venendrucks einen am proximalen Ende der Leitung (60) angeordneten Drucksensor (52) umfassen, der mit der Steuereinheit (10)
- 35 verbunden ist.

- 23. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Zufuhrleitung (60,61) im Bereich der Durchflußkontrolle (30) von einem elastisch nachgiebigen Schlauch gebildet wird, wobei die Durchflußkontrolle (30) ein von einem Elektromotor betriebenes Klemmorgan (31) umfaßt, das den elastischen Schlauch mehr oder weniger stark zusammenpreßt und so den Fluß des Fluids in das Gefäß steuert.
- 10 24. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das distale Ende der Zufuhrleitung (60,61) mit einem unter Druck stehenden Reservoir (81) für das Fluid verbunden ist, wobei ein Druckaufnehmer (82) zur Überwachung des Drucks in dem Reservoir (81) vorgesehen ist. 15
- 25. Vorrichtung gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir (81) über eine Rollerpumpe (83) mit dem aus einer Arterie (300) des Patienten entnommenen Blut gespeist wird.
- 26. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 25, dadurch 20 gekennzeichnet, daß die Absaugvorrichtung (90) eine Unterdruckpumpe (92) und ein Reservoir (93) für das abgesaugte Blut umfaßt.
- 25 Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Absaugvorrichtung (90), ein Reservoir (94), eine Rollerpumpe (95) und eine Luftfalle (96) miteinander verbunden sind, um einer Vene (400) des Patienten das abgesaugte Blut gereinigt zuzuführen.



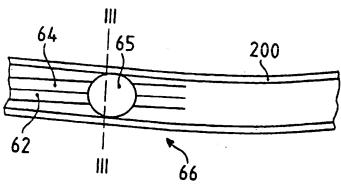
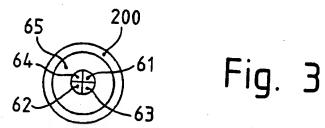


Fig. 2



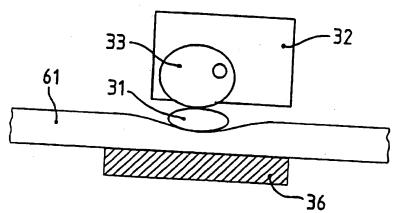


Fig. 4

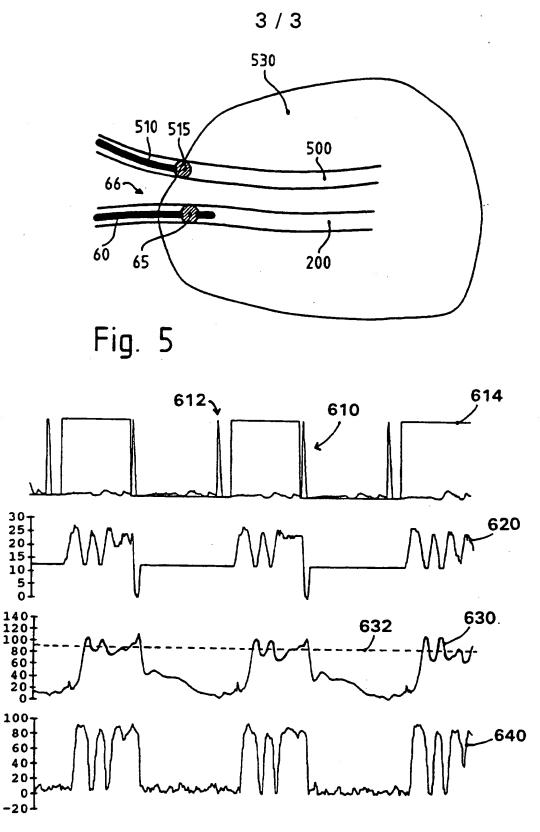


Fig. 6

Inte. snal Application No PCT/EP 96/01657

<u> </u>			PCT/EP 96/01657
ÎPC	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 6 A61M1/36		
! 			
Accords	ng to International Patent Classification (IPC) or to both nat	tonal classification and IPC	
B. FIEL	LDS SEARCHED		
IPC (m documentation searched (classification system followed by A61M	y classification symbols)	
Documen	ntation searched other than minimum documentation to the e		
	ostania di Contra di Contr	avent that such documents are includ-	ed in the fields searched
Electronic	c data base consulted during the intermational country		
	c data base consulted during the international search (name o	of data base and, where practical, sea	rch terms used)
			•
. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		. 4
ategory '		of the relevant	
			Relevant to claim No
Ĉ	EP,A,0 364 799 (BGH MEDICAL April 1990		15,17,
	see column 17, line 6 - line	32	20,21
			16,18,
•			19, 22-24,26
	CARDIOVACULAR RESEARCH,		16,18,26
	no. 24, 1990, pages 456-464, XP000577523	•	10,10,20
	P.BOEKSTEGERS: "selective Fr	CG	·
	synchronised suction and reta	rninfucion of	1
	coronary veins:first results acute myocardial ischaemia in	Studies in	
	Cited in the application		
İ	see page 456, column 2, line 457, column 1, line 9	36 - page	•
1	see figure 1	•	
			·
		-/	
_	er documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family member	rs are listed in annex.
	gories of cited documents:	T later document published	after the international filing date
	nt defining the general state of the art which is not red to be of particular relevance		n conflict with the application but rinciple or theory underlying the
		'X' document of particular re-	evener the daimed in
	t which may throw doubts on priority claim(s) or cited to establish the publication date of another or other special reason (as specified)	involve an inventive step	when the document is taken alone
documen other me	t referring to an oral disclosure, use, exhibition or		evance; the claimed invention avolve an inventive step when the
socument later than	published prior to the international filing date but in the priority date claimed	ments, such combination in the art. "&" document member of the	th one or more other such docu- being obvious to a person skilled
of the act	tual completion of the international search	Date of mailing of the inte	
	July 1996	0 2. 08. 96	•
and mai	ling address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	Td. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eno nl.		
	Fax (+ 31-70) 340-3016	Vereecke, A	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

Inte. .mai Application No PCT/EP 96/01657

		PC1/EP 96/0103/
C.(Continu	non) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO,A,95 23620 (QUEST MEDICAL INC) 8 September 1995 see page 8, line 28 - page 9, line 9 see page 25, line 27 - page 26, line 19 see page 29, line 22 - page 31, line 5 see figures 1,8	15
Y	US,A,5 024 668 (J PETERS) 18 June 1991 see column 3, line 29 - line 55 see column 9, line 19 - line 36 see column 17, line 3 - line 39 see column 27, line 20 - line 44	19,22
Y	IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING, vol. 11, no. 3, July 1964, pages 94-102, XP002009452 H SHIRER: "a servo-controlled,whole body,blood perfusion system as a pressure/flow clamp" see page 95, column 2, line 13 - page 96, column 1, line 15 see figures 18,2 see page 98, column 1, line 1 - line 12	23,24
A	EP,A,O 357 338 (SHILEY INC.) 7 March 1990 see column 11, line 36 - line 52	15
	·	

International application No.

PCT/EP 96/01657

Box i	Observations where certain claims were for	FC1/EP 96/0165/
Thisie	erneties.	ound unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
i dis int	ernational search report has not been established	in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reason
1. X	Claims Nos.: 1-14	- 1000 17(2)(a) for the following reason
	oecause they relate to subject matter not requ	rired to be searched by this Authority, namely:
	PCT RULE 39.1 (iv)	o, mis Authorny, namely:
1	•	
1		
1	•	úc.
2. _	Claims Nos.:	
1	an extent that no meaning of the international	application that do not comply with the prescribed requirements to suc such can be carried out, specifically:
1	an extent that no meaningful international sear	rch can be carried out, specifically:
		•
"	•	
3. 🗀 (Thim. N	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	Claims Nos.:	•
D	and are not d	rafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)
Box II O	bservations where unity of invention is lacki	ing (Continued) - City
This Intern	ational Searching Aust	(Continuation of Item 2 of first sheet)
	Authority found multiple in	ventions in this international application, as follows:
As	all required additional search fees were time	h
sear 	chable claims.	ly paid by the applicant, this international search report covers all
Asa	Il searchable claims could be searchad	
of a	ly additional fee.	If ort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
☐ As o	nly some of the required	роунжен
cove	rs only those claims for which fees were paid,	s were timely paid by the applicant, this international search report specifically claims Nos.:
	and here paid,	specifically claims Nos.:
	X-	
	•	
No rei	juired additional search feet were similar	
restric	led to the invention first mentioned in the clair	by the applicant. Consequently, this international search report is ms; it is covered by claims Nos.:
		There by claims (vos.)
		A
ork on D.	·	I
ark on Pro	The additional search fees w	vere accompanied by the applicant's protest. payment of additional search fees.

information on patent family members

Inte. onal Application No PCT/EP 96/01657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-364799	25-04-90	US-A- 5069662 AT-T- 121952	2 15-05-95
		CA-A- 1333872 DE-D- 68922456	5 08-06-95
		DE-T- 68922450 ES-T- 2075022	
		JP-A- 2193676 US-A- 5411479	
WO-A-9523620	08-09-95	NONE	
US-A-5024668	18-06-91	NONE	
EP-A-357338	07-03-90	US-A- 5011469 AU-B- 4169693 AU-B- 4315789 CA-A- 1325756 DE-U- 8990089 EP-A- 043107 JP-B- 7114800 JP-T- 4501220	3 16-09-93 9 23-03-90 4 04-01-94 9 22-08-91 1 12-06-91 8 13-12-95

Inter... ... onales Aktenzerchen

		1	Ettonales Aktenzeichen	
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES I PK 6 A61M1/36			PCT/EP 96/01657	
	o votilit/20		•	
			•	
Nach der	r Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nation HERCHIERTE GERUSTE	nalen Klassifikation und des Erre		
	THE CEDIE I E			
IPK 6	nierter Mindestprüfstoff (Klassifikabonssystem und Klassifikabo A61M	nssymbole)		
1	. •			
Recherch	serte aber nicht zum Mindestreifend		•	
	ierte aber nicht zum Mindessprüfstoff gehörende Veröffentlichur	gen, soweit diese unter die recherci	nierten Gebiete fallen	
Während (der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbi	int (Name des D		
		(I dank as Discussing and sa	I. verwendete Suchbegriffe)	
	•			
CALEN	TO FINE PARTY			
Kategorie*	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
	Bezeichnung der Veröffendichung, sowat erforderlich unter A	ngabe der in Betracht kommenden	Teile Betr. Anspruch Nr.	
Χ			- Things well Mr.	
	EP.A,0 364 799 (BGH MEDICAL PRI 25.April 1990		15,17,	
,	siehe Spalte 17, Zeile 6 - Zeil	e 32	20,21	
'		C 32	16.10	
ł			16,18, 19,	
, }	•••		22-24,26	
'	CARDIOVACULAR RESEARCH,		15 10 00	
- 1	Nr. 24, 1990, Seiten 456-464, XP000577523		16,18,26	
	P.BUEKSTEGFRS. "selective For			
- 1	Sylichronised suction and makes:	Ifusion of	· ·	
- 1			-(C)	
	in der Anmeldung erwähne	gs"		
	Siene Seite 456, Shalte 2 7021	36 -		
- 1	Seite 457, Spalte 1, Zeile 9 siehe Abbildung 1			
1	prene Abbildung 1			
		-/		
Westere	Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu	<u>'</u>		
enmenn		X Siehe Anhang Patentfam	ilie	
	stegorien von angegebenen Veröffentlichungen : ichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, als besonders bedeutsam anzureben	T Spätere Veröffentlichung, die	nach dem internationalen Anmeldedati	
älteres Dol	filment des induit	Anneldung night kollisham	and the min till till total	
Veröffentlig	thung the management in	Theorie angegehen ist "X" Veröffentlichung von herende	. I march cost der ihr zugrundeliegende	
wineten ill	Necherchenhamaka	kann allein aufgrund dieser V. erfinderischer Tätigkeit beruhe	er Bedeutung, die beampruchte Erfind eröffentlichung nicht als neu oder auf	
STATE STATE OF	and Certification of the contract of the contr	Y' Veröffentlichung was berender	no occupantive werden	
ene Benutz	chung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, zung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht hung, die vor dem internahmenten	Veröffentlichungen dieses Kon	nung mit einer oder mehreren anderen	
dem beausp	pruchten Priontätsdatum veröffentlicht monten aber nach	come Verbindung für einen Fa	and my continued accusous and my	
n des Absel	hlusses der internationalen Recherche	& Veröffentlichung, die Mitglied Absendedatum des internations	derselben Patentfamilie ist	
26 .1	uli 1996	0 2. 08. S	en Kecherchenberichts	
		- 1. 30.	- -	
und Postun	uropäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter		
	- Table Patenties 7			
N	L - 2280 HV Ripswijk el. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,			

Inter nales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01657

		PUI/EP 90/	01037
C.(Fortsetz)	mg) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Kategone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komme	nden Teile B	etr. Anspruch Nr.
P,X	WO,A,95 23620 (QUEST MEDICAL INC) 8.September 1995 siehe Seite 8, Zeile 28 - Seite 9, Zeile 9 siehe Seite 25, Zeile 27 - Seite 26, Zeile		15
	19 siehe Seite 29, Zeile 22 - Seite 31, Zeile 5 siehe Abbildungen 1,8		
Y	US,A,5 024 668 (J PETERS) 18.Juni 1991 siehe Spalte 3, Zeile 29 - Zeile 55 siehe Spalte 9, Zeile 19 - Zeile 36 siehe Spalte 17, Zeile 3 - Zeile 39 siehe Spalte 27, Zeile 20 - Zeile 44		19,22
Y	IEEE TRANSACTIONS ON BIO-MEDICAL ENGINEERING, Bd. 11, Nr. 3, Juli 1964, Seiten 94-102, XP002009452 H SHIRER: "a servo-controlled, whole body, blood perfusion system as a pressure/flow clamp" siehe Seite 95, Spalte 2, Zeile 13 - Seite 96, Spalte 1, Zeile 15 siehe Abbildungen 1B,2 siehe Seite 98, Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 12		23,24
A	EP,A,O 357 338 (SHILEY INC.) 7.März 1990 siehe Spalte 11, Zeile 36 - Zeile 52		15

1

ernationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01657

reid i Bemerkungen zu den Ansprüch	En, die sich als nicht recherchierten
	en, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt I auf Blat
Gemāli Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden	Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
رشا	
1. X Ansprüche Nr. 1-14	
weii Sie sich auf Gegenstände beziel	hen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
PCT Regel 39.1 (1v)	transac and maintell
2 Ansprüche Nr.	
daß eine sinnvolle internationale Des	nalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, cherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Washington Ver	naren Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, cherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
	•
3. Ansprüche Nr.	
	Priirbe handale di
	prüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Eint	heitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festg	estellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
•	
Da der Anmelder alle erforderlichen aus	ered to a
internationale Recherchenbericht auf all	sätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser le recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
•	Anmeldung.
Da 63 No 1	
zusätzliche Recherchengehühr gerenhefe	die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine rigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht aus Zuhnte, der eine
Gebühr aufgefordert.	die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine rtigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen
<u> </u>	
Da der Anmelder nur einige der erforder	rlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet
sind, nämlich auf die Ansprüche Ne	flichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser fide Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden
	- and an animalities woulded
•	
•	
Day Associates because	
Der Anmelder hat die erforderlichen zusä	tzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale nach
Der Anmelder hat die erforderlichen zusä chenbericht beschränkt sich daher auf die faßt:	itzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
Der Anmelder hat die erforderlichen zusä chenbericht beschränkt sich daher auf die faßt:	itzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
Der Anmelder hat die erforderlichen zusä chenbericht beschränkt sich daher auf die faßt:	stzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
Der Anmelder hat die erforderlichen zusä chenbericht beschränkt sich daher auf die faßt:	itzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
Der Anmelder hat die erforderlichen zusä chenbericht beschränkt sich daher auf die faßt	itzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
	itzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
Der Anmelder hat die erforderlichen zusä chenbericht beschränkt sich daher auf die faßt:	2 moding, diese ist in totgenden Anspruchen er-
	Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
	2 moding, diese ist in totgenden Anspruchen er-

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01657

Im Recherchenbericht ingeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-364799	25-04-90	US-A- 5069662 AT-T- 121952 CA-A- 1333872 DE-D- 68922456 DE-T- 68922456 ES-T- 2075022 JP-A- 2193676 US-A- 5411479	03-12-91 15-05-95 10-01-95 08-06-95 25-01-96 01-10-95 31-07-90 02-05-95
W0-A-9523620	08-09-95	KEINE	
US-A-5024668	18-06-91	KEINE	,
EP-A-357338	07-03-90	US-A- 5011469 AU-B- 4169693 AU-B- 4315789 CA-A- 1325754 DE-U- 8990089 EP-A- 0431071 JP-B- 7114808 JP-T- 4501220 WO-A- 9001972	30-04-91 16-09-93 23-03-90 04-01-94 22-08-91 12-06-91 13-12-95 05-03-92 08-03-90

THIS PAGE BLANK (USPTO)